

# Tumores pancreáticos secretores de insulina

**J. Ballester Duplá**

Clinica Veterinaria Velázquez,  
Madrid.

Primer Premio de Medicina "Fundación Purina" 1988 Sección Medicina
--

**Palabras Clave:** Insulinoma; Perro.

Aceptado para publicación:  
Septiembre 1988.

**Correspondencia:**

Dr. J. Ballester Duplá,  
Clínica Veterinaria Velázquez,  
C/ Velázquez 109,  
28006 Madrid.

**Resumen.** En este trabajo realizamos un estudio sobre las diferentes posibilidades de diagnóstico, pronóstico y tratamiento del insulinoma en el perro. Se presenta un caso clínico y se analizan los pasos seguidos hasta el diagnóstico. Asimismo, comentamos el tratamiento seguido y los resultados obtenidos.

## Abstract

*In this work we make a study about the different possibilities of diagnosis, prognosis and treatment of insulinoma in the dog.*

*We present a clinic case and we analyze the steps followed for its diagnosis, we also comment the treatment followed with its results.*

**Key Words:** Insulinoma; Dog.

## Introducción

Los tumores pancreáticos en el perro están considerados como neoplasias poco frecuentes, con una presentación de aproximadamente el 0,6% de la totalidad de los tumores que se presentan en el perro<sup>(1)</sup>.

Dentro de los tumores pancreáticos, los que aparecen con menor frecuencia son los que tienen su origen en las células de los islotes<sup>(2,3)</sup>; estos tumores del páncreas endocrino han recibido diferentes nombres, "Tumores de las células beta", "Tumores de las células de los islotes", "Adenocarcinomas de los islotes"<sup>(4)</sup>, etc. Estas neoplasias producen y secretan una excesiva cantidad de insulina biológicamente activa, por lo que también reciben el nombre de insulinomas.

El motivo de este trabajo es el de presentar un caso clínico, acompañado de una revisión y puesta al día del diagnóstico, pronóstico y tratamiento, tanto médico como quirúrgico.

En la bibliografía podemos encontrar numerosas descripciones de este proceso neoplásico en el perro<sup>(3, 5-9)</sup>, estimándose su malignidad entre un 80 a un 95 % de los

casos<sup>(10)</sup>. En el hombre, la malignidad de estos tumores es menos frecuente que en el perro, estimándose que el 70 al 80% de los tumores secretores de insulina son adenomas, y tan sólo un 20% son malignos<sup>(3,4)</sup>. Se ha comprobado que no hay predilección por el sexo<sup>(11)</sup>. En cuanto a la predisposición racial hay autores que se refieren al bóxer y pastor alemán como razas de mayor incidencia<sup>(11-13)</sup> y otros ponen al caniche, bóxer y terriers como razas más susceptibles<sup>(1,14)</sup>.

La edad de aparición se establece entre los 5 y 14 años, con una edad media de presentación de 9, 7 años<sup>(15,16)</sup>. Aunque ésta es la edad de aparición más frecuente, se han descrito casos en perros de tres años<sup>(17)</sup>. El control de la insulina es un proceso complejo y participan en su regulación muchos substratos y hormonas. El mayor control de la secreción de insulina es el efecto feedback que ejerce la concentración de glucosa en sangre sobre el páncreas<sup>(18)</sup>, de tal manera que cuando la concentración de glucosa excede aproximadamente los 110 mg./dl., la secreción de insulina aumenta y de esta manera, la glucemia baja. Cuando la concentración de glucosa en sangre desciende por debajo de los 60 mg./dl., la secreción decrece<sup>(19)</sup>. Si la concentración de glucosa alcanza la cifra de 30 mg./dl., la insulina es prácticamente cero<sup>(8,20,21,25)</sup>, y éste será el fundamento de una de las pruebas de mayor fiabilidad y que veremos más adelante.

La glucosa es el substrato para varios órganos, tejido adiposo, músculo y sistema nervioso central en el cual, la glucosa es la principal fuente de energía.

La insulina estimula la entrada de glucosa en el músculo y en el tejido adiposo, pero no en el sistema nervioso central, la glucosa llega al sistema nervioso central por difusión<sup>(22)</sup>.



La hiperinsulinemia inhibe la glucogenólisis e interfiere la gluconeogénesis, por efecto directo sobre el hígado, inhibiendo la movilización de aminoácidos y lipólisis. La caída en la producción de glucosa junto con la continua utilización por parte del cerebro dará lugar a una hipoglucemia<sup>(10)</sup>. Cuando se desarrolla una hiperinsulinemia, se incrementa la utilización de la glucosa por el músculo y tejido graso contribuyendo también a la hipoglucemia<sup>(10)</sup>. La hipoglucemia es un potente estímulo de liberación para las catecolaminas, glucocorticoides, glucagón y hormona del crecimiento<sup>(7,23)</sup>, que contribuyen a que aumente la concentración de glucosa en sangre en situaciones de stress.

Por lo tanto, los signos de hipoglucemia se dividen en dos categorías<sup>(23)</sup>:

1. Manifestaciones adrenérgicas causadas por el aumento del tono simpático:

- \* Taquicardia.
- \* Temblores.
- \* Nerviosismo.
- \* Irritabilidad.
- \* Intenso apetito.

2. Manifestaciones neuroglucopénicas producidas por la privación de glucosa al sistema nervioso central<sup>(23)</sup>:

- \* Fatiga.
- \* Confusión.
- \* Debilidad.
- \* Ataxia.
- \* Depresión.
- \* Convulsiones.
- \* Coma.

Los perros normalmente se recuperan espontáneamente de las convulsiones entre los 30 segundos y los 5 minutos, por el fuerte estímulo que produce el stress sobre las hormonas que hemos visto anteriormente, que antagonizan el efecto de la insulina y aumentan la concentración de la glucosa<sup>(16)</sup>.

Los perros que tan sólo alcanzan un nivel aproximado de glucosa de 10 mg./dl., pueden desarrollar un coma profundo que de no corregirlo causará la muerte del animal por depresión del centro respiratorio<sup>(24)</sup>.

Cuando el laboratorio nos confirma la hipoglucemia, tendremos que hacer un diagnóstico diferencial ya que aunque una de las causas más frecuentes de las hipoglucemias en el perro adulto son los tumores de los islotes del páncreas<sup>(29)</sup>, hay otras posibilidades que tendremos que descartar, haciendo un diagnóstico diferencial entre<sup>(30)</sup>:

- \* Tumores funcionales de los islotes (insulinomas).
- \* Fallo hepático:
  - adquirido
  - congénito
- \* Hipoadrenocorticismio.
- \* Neoplasia extrapancreática.
- \* Hipopituitarismo.
- \* Sepsis.

\* Sobredosis de insulina.

\* Error de laboratorio.

La mayoría de autores<sup>(4,10,16,31)</sup>, presentan sus propias listas para el diagnóstico diferencial, pero no hay grandes diferencias con la que presentamos aquí y en líneas generales coinciden todos, hemos elegido ésta por ser la más sencilla de seguir.

Tendremos que tener siempre presente la lista de diagnósticos posibles, pero de una forma práctica no hay que olvidar que las causas más frecuentes de hipoglucemia son dos: en primer lugar destacan por su frecuencia de aparición los tumores de las células beta del páncreas<sup>(3,5-9,29)</sup>, y en segundo lugar aparecen los tumores de origen extrapancreático<sup>(26-29)</sup>.

Dentro de los tumores extrapancreáticos como causa de hipoglucemia, los que se han descrito en mayor número son los carcinomas hepatocelulares<sup>(32)</sup>.

El resto de la lista de diagnóstico diferencial como causa de hipoglucemia son de muy rara aparición y los encontramos en la bibliografía de forma extremadamente esporádica<sup>(33)</sup>.

## Diagnóstico

Para el diagnóstico de un tumor secretor de insulina del páncreas los pasos lógicos que debemos seguir son<sup>(4)</sup>:

- 1.º Demostrar que los síntomas del animal están causados por una hipoglucemia.
- 2.º Demostrar que la hipoglucemia está causada por una inapropiada elevación de la insulina sérica.
- 3.º Desechar otra causa de hiperinsulinismo.

Existen unos criterios muy básicos de ayuda al diagnóstico que se conocen con el nombre de "Triada de Whipple's"<sup>(31,35)</sup>, y se refieren a:

- a) Pacientes con síntomas de hipoglucemia en ayunas o después de ejercicio.
- b) Niveles de glucosa sanguínea de 50 mg./dl. o menos cuando se presentan los síntomas de hipoglucemia.
- c) Mejoría de los síntomas con la administración de glucosa.

Aunque esta tríada generalmente aparece en los pacientes con tumores secretores de insulina, es un dato que nos confirma que la hipoglucemia es la causa de la sintomatología clínica pero esta triada puede aparecer en otras causas de hipoglucemia distintas a un Insulinoma<sup>(36)</sup>.

Los estudios radiológicos no suelen aportar gran información, y ver desplazamientos en las vísceras, masas en el cuadrante superior derecho de la cavidad abdominal se considera extremadamente raro<sup>(38)</sup>.

Hemograma, urianálisis y las pruebas bioquímicas, exceptuando la glucosa, suelen ser normales, aunque hay autores que destacan una elevación en albúmina, fosfatasa alcalina y alanino aminotransferasa<sup>(37)</sup>.



Estas elevaciones no son específicas y no son de gran valor para el diagnóstico de estos tumores, tampoco serán de gran ayuda para el establecimiento de criterios de diseminación del tumor.

La mejor forma de diagnosticar un tumor del páncreas secretor de insulina, es demostrar un aumento de la concentración de insulina en el momento que el animal presenta hipoglucemia; en general un animal adulto con una hipoglucemia, que no esté gestando y que no tenga síntomas de problemas hepáticos, es sospechoso de tener un insulinoma<sup>(39)</sup>.

### Pruebas diagnósticas

Se han descrito una gran cantidad de pruebas para el diagnóstico de los tumores secretores de insulina, pero como tratamos de hacer un trabajo práctico para la clínica diaria, desecharemos toda clase de pruebas sofisticadas y que no estén al alcance de cualquier clínico.

Las pruebas más utilizadas son las que relacionan la concentración de glucosa/insulina y viceversa.

#### Relación glucosa/insulina

Fue la primera técnica que se utilizó para el diagnóstico de los insulinomas<sup>(18)</sup>.

Se consideran valores normales entre 3, 31 y 12, 67 mg./μU.

Valores inferiores a 2, 5 se consideran diagnósticos, hay que tener en cuenta que pueden aparecer falsos negativos<sup>(18)</sup>.

#### Relación insulina/glucosa

Fue la segunda en su utilización en el diagnóstico de los insulinomas<sup>(14)</sup>.

Se consideran valores normales: de 0,042 a 0,234 μU/mg.<sup>(18)</sup>

Los valores mayores de 0,3 μU/mg. se consideran diagnósticos<sup>(14, 18)</sup>.

Con esta prueba, también podemos encontrar falsos negativos.

#### Relación corregida insulina/glucosa

El fundamento de esta prueba está basado en que cuando la glucemia llega a 30 mg./dl., la insulina es prácticamente cero<sup>(21)</sup>.

Si la concentración de glucosa está por debajo de lo normal y la concentración de insulina se encuentra elevada o dentro de valores normales, el animal tendrá un exceso de insulina que será relativo o absoluto. Esto se puede explicar si este animal tiene un tumor que está secretando insulina al torrente circulatorio y por lo tanto es insensible a la hipoglucemia.

Esta relación se halla:

$$\text{Insulina sérica } (\mu\text{U/ml.}) \times 100$$

$$\text{Glucosa plasmática (mg./dl.)} - 30$$

Se consideran valores normales los que están por debajo de 30.

Esta relación está considerada como una de las más exactas y da menos falsos negativos que las dos anteriormente mencionadas<sup>(14, 29, 35)</sup>.

#### Protocolo para la realización de esta prueba

Para realizar esta prueba, podemos partir del animal en ayunas, o bien darle de comer y comenzar las extracciones de sangre para la determinación de glucosa a las dos horas, y seguiremos haciendo extracciones cada dos horas, hasta que encontremos una glucosa inferior a 50 o 60 mg./dl., entonces mandaremos parte de esta muestra para realizar también una determinación de insulina.

En la mayoría de los perros con un tumor secretor, se presentará la hipoglucemia dentro de las primeras ocho horas del ayuno, aunque a veces, se necesitan 24 ó 72 horas para demostrar la caída de la glucosa<sup>(4)</sup>.

Aunque éste se considera el índice más fidedigno de las tres relaciones que hemos visto, hay que tener en cuenta que también pueden aparecer falsos negativos<sup>(20)</sup> y en algunos casos, como más adelante veremos, falsos positivos también..

#### Test de tolerancia a la glucosa

##### 1) Test de tolerancia a altas dosis de glucosa intravenosa

Para realizar esta prueba se deja al animal 24 horas en ayunas, después se realiza una extracción de sangre para tener el dato de la glucosa basal y rápidamente (entre 30 y 45 seg.) se le inyecta 1 gr./kg. de peso de glucosa por vía intravenosa.

Se realizarán extracciones de sangre para determinación de glucosa a los 15, 30, 45 y 60 minutos de la inyección de glucosa intravenosa.

Los perros sanos vuelven a sus niveles normales a los 30 ó 60 minutos de la inyección.

Los problemas que plantea esta prueba radican en que tanto la fórmula como los cálculos que se han de realizar son bastante complicados, ya que hay que emplear semilogaritmos, además, este test tiene el inconveniente de que puede producir una hipoglucemia post-inyección<sup>(40)</sup>, por lo que no entra en las pruebas de elección para el diagnóstico de los tumores secretores de los islotes del páncreas.

##### 2) Test de tolerancia a la glucosa oral

Antes de utilizar este test tendremos que hacer una pequeña reflexión en cuanto a las condiciones que se



necesitan para esta prueba, ya que la tolerancia oral a la glucosa dependerá de una absorción normal por parte del intestino<sup>(18)</sup>, funcionamiento normal del páncreas endocrino, funcionamiento normal del hígado, músculo, y otros tejidos que utilizan la glucosa<sup>(18)</sup>, además de necesitar un buen vaciado gástrico.

Se realiza la primera extracción con el animal en ayunas, después le daremos por vía oral 4 gr. por cada 2,2 kg. de peso y comenzaremos a hacer extracciones de sangre para las determinaciones de glucosa a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos.

Los perros normales alcanzan una concentración de glucosa de 160 mg./dl. en un tiempo de 30 a 60 minutos, y vuelven a los valores basales a los 120-180 minutos.

En animales con tumores secretores de insulina observaremos una curva baja y además, a los 120-180 minutos estarán nuevamente hipoglucémicos.

Hay que añadir que problemas tales como la mala absorción, hipotiroidismo e hipoadrenocorticism<sup>(41)</sup> producirán un aumento en la tolerancia a la glucosa alterando la fiabilidad de los resultados, no siendo ésta por tanto una de las pruebas de elección.

Si no logramos poner de manifiesto la hipoglucemia en ayunas de 24 o 72 horas, o si los resultados de las tres primeras relaciones que hemos visto no son del todo aclaratorias, haciendo especial hincapié en la "relación corregida insulina/glucosa", aún podremos utilizar algunos test adicionales para poner de manifiesto una bajada de glucosa junto con un aumento de la insulina, que es justamente lo que necesitamos para poder diagnosticar un insulinoma.

Estos test serán de estimulación, y de todos ellos la bibliografía destaca el test de estimulación con glucagón<sup>(31,42)</sup> por ser de buena fiabilidad y no representar grandes riesgos.

### *Test de estimulación con glucagón*

La inyección intravenosa de glucagón produce una elevación muy rápida de la concentración de glucosa, lo cual estimula a su vez una liberación de insulina; esto en animales que padecen un tumor secretor de insulina se hace especialmente exagerado.

Se comienza con el animal en ayunas o con una cifra de glucosa inferior a los 50-60 mg./dl.

Se hace una extracción de sangre para tener el tiempo cero de la glucosa, e inmediatamente se le inyecta por vía intravenosa 0,03 mg./kg. de peso de glucagón, evitando el sobrepasar un total de 1,5 mg.

Se realizan extracciones de sangre seriadas a los: 1, 3, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 e incluso 180 minutos<sup>(12)</sup>.

De la extracción realizada un minuto después de la inyección de glucagón, mandaremos una muestra para la determinación de la insulina.

Los criterios en los que nos vamos a basar para diagnosticar un hiperinsulinismo con esta prueba son los

siguientes:

1) El pico de la glucosa no suele superar los 135 mg./dl.

2) La hipoglucemia (menor de 60 mg./dl.) se restablece dentro de las dos primeras horas.

3) La concentración de insulina debe estar por encima de las 50 µU/ml. un minuto después de la inyección de glucagón.

4) Un minuto o dos después de la inyección observaremos una bajada de la glucosa que se explica por la rápida subida de la insulina.

5) La relación glucosa/insulina un minuto después de la inyección de glucagón debe ser mayor de 75<sup>(12)</sup>.

El inconveniente que presenta la realización de esta prueba es que puede producir una hipoglucemia post-inyección y también falsos negativos.

Existen otros test de estimulación tales como:

\* Leucemia<sup>(43)</sup>.

\* Tolbutamida<sup>(12)</sup>.

\* Calcio<sup>(44, 45)</sup>.

Su utilización puede estar indicada ya que de lo que se trata es de poner de manifiesto el exceso de secreción de insulina, indiferente a la hipoglucemia.

Con la utilización de estos secretagogos podemos encontrar también falsos negativos<sup>(46, 47)</sup>.

Los tumores de los islotes varían en la respuesta a estos agentes y el uso de estos test de estimulación pueden provocar una profunda hipoglucemia que puede crear al animal serios problemas, por lo que estaremos preparados para tratarla rápidamente y siempre tendremos presente esta posible complicación cuando utilicemos un test de estimulación.

## **Material y Métodos**

Se nos presentó en la clínica un perro macho, de 9 años, de raza pastor alemán y de un peso aproximado de 50 kg.

Los dueños nos informaron que desde hacía 2 ó 3 meses, de vez en cuando, y sobre todo después de dar grandes paseos, el perro se tambaleaba recuperándose del mareo poco tiempo después.

El motivo de la visita fue porque en esta ocasión, el perro se había caído al suelo en uno de sus mareos, aunque por otro lado los dueños no le daban demasiada importancia.

El perro era enormemente agresivo por lo que fue muy difícil explorarle externamente, y con la máxima honradez hemos de confesar que la exploración se redujo a unos ligeros "toquecitos" por aquí y por allá mientras el perro intentaba comernos una mano.

El propietario nos informó que no había antecedentes de trastornos respiratorios, jadeos, fatiga, etc., ni tampoco vómitos, diarreas, poliuria o polidipsia. Realizamos una extracción de sangre para hemograma y pruebas bioquímicas y también una urianálisis.



El hemograma no reveló ningún dato anormal, ni tampoco las pruebas bioquímicas (GPT, GOT, FA, PT, urea), excepto la glucosa que nos dio un valor de 36 mg./dl. (en ayunas). En el análisis de orina no apareció ningún valor significativo.

Al día siguiente repetimos la glucosa para confirmar este dato y descartar posibles errores.

Volvimos a preguntar al dueño por los episodios de los mareos, informándonos que hacía un mes "le había dado un ataque como epiléptico", pero como se le pasó en seguida no le dio mayor importancia. Pudimos aclarar con el propietario que los episodios casi siempre estaban relacionados con el ayuno, ejercicio, excitación o comida.

Realizamos unas radiografías de abdomen y tórax, no apreciando ninguna anormalidad.

Como la principal causa de las hipoglucemias son los tumores pancreáticos secretores de insulina, comenzamos a estudiar y buscar bibliografías para poder hacer un protocolo ordenado y lógico.

Lo primero que hicimos fue decirle al propietario que cuando se produjeran los mareos o convulsiones le diera agua muy azucarada y que se fijase si mejoraba.

Esto dio resultado y esa misma semana nos llamó por teléfono diciéndonos que efectivamente el perro mejoraba casi del todo con el azúcar cuando le daban los mareos. Lo que nos confirmaba que los síntomas eran debidos a la hipoglucemia.

Al no presentar síntomas de otras causas de hiperinsulinismo nos dispusimos a intentar poner de manifiesto un aumento de insulina en presencia de hipoglucemia. Volvimos a citarle para realizar las pruebas de relación corregida insulina/glucosa y el test de estimulación con glucagón.

Nos planteamos dejar el test de estimulación para una segunda fase del diagnóstico, pero como el laboratorio al que íbamos a mandar la muestra para la determinación de insulina tardaba dos semanas en dar los resultados, nos decidimos a realizar las dos pruebas seguidas.

Dijimos al propietario que le diese de comer a las ocho de la mañana y que a las diez lo trajera a la clínica para sacarle sangre cada dos horas y así determinar los niveles de glucosa.

Los resultados que obtuvimos fueron:

- \* A las 10 h. de la mañana: 33 mg./dl. de glucosa.
- \* A las 12 h. de la mañana: 48 mg./dl. de glucosa.
- \* A las 2 h. de la tarde : 23 mg./dl. de glucosa.
- \* A las 4 h. de la tarde : 35 mg./dl. de glucosa.
- \* A las 6 h. de la tarde : 37 mg./dl. de glucosa.

Con estos resultados consideramos que era suficiente y no hicimos más extracciones de sangre. Mandamos para la determinación de insulina la muestra de las 2 de la tarde que era la más baja (23 mg./dl.).

Como comentario debemos decir que en realidad la

primera extracción ya sería válida, ya que esta primera extracción nos dio un resultado que nos indicaba que el perro estaba en hipoglucemia. Lo cierto es que nos parecía mentira que el perro tuviese la fuerza y la agresividad que manifestaba con unos niveles tan bajos de glucosa.

Por la razón anteriormente expuesta pasamos inmediatamente a realizar la prueba de estimulación con glucagón, ya que si esperábamos a tener los resultados de la insulina de la prueba anterior retrasaríamos dos semanas más el diagnóstico por lo que nos retrasaría el diagnóstico un mes.

Seguimos el protocolo para la prueba de estimulación con glucagón obteniendo los resultados siguientes:

- \* Glucosa basal: 37 mg./dl.
- \* 1 minuto tras la inyección de glucagón: 60 mg./dl.
- \* 5 minutos tras la inyección de glucagón: 123 mg./dl.
- \* 15 minutos tras la inyección de glucagón: 160 mg./dl.
- \* 30 minutos tras la inyección de glucagón: 153 mg./dl.
- \* 45 minutos tras la inyección de glucagón: 121 mg./dl.
- \* 60 minutos tras la inyección de glucagón: 90 mg./dl.
- \* 90 minutos tras la inyección de glucagón: 60 mg./dl.
- \* 120 minutos tras la inyección de glucagón: 50 mg./dl.
- \* 180 minutos tras la inyección de glucagón: 35 mg./dl.

Tomamos la muestra del primer minuto y la mandamos para la determinación de insulina. El laboratorio nos remitió un resultado de la insulina de la primera prueba (con una glucemia de 23 mg./dl. a las seis horas de haber comido) de 8  $\mu$ U/ml. (normal entre 5 y 20). Ya teníamos todos los datos que necesitábamos para poder calcular la relación corregida insulina/glucosa:

Insulina sérica ( $\mu$ U/ml) X 100	8 X 100
Glucosa plasmática mg./dl. - 30	23 - 30

Vemos que el denominador daba una cifra negativa, y en estos casos la bibliografía nos dice que debemos dar un valor en el denominador del 1<sup>(16)</sup>.

Por lo tanto, el resultado fue de 800 cuando lo normal sería una cifra igual o menor de 30.

También hallamos las otras dos relaciones: relación glucosa/insulina dio un valor de 2,87.

Hemos visto que los valores normales se encontraban entre 3,31 y 12,67. Los valores diagnósticos eran los menores a 2,5.

Por tanto, esta prueba dio un resultado un tanto incierto.

La relación insulina/glucosa, dio un resultado de 0,347, siendo los valores normales los comprendidos entre 0,042 y 0,234.

Se consideran valores diagnósticos los mayores de 0,3, y por tanto esta prueba la consideramos positiva, aunque sus resultados no fuesen tan claros como los de la relación corregida insulina/glucosa.





Figura 1

### Interpretación de los resultados del test de estimulación con glucagón

El resultado de la insulina que nos remitió el laboratorio fue de 17  $\mu$ U/ml.

Comparando los resultados que obtuvimos en esta prueba con los criterios que nos marcaba la bibliografía pudimos hacer las siguientes reflexiones:

#### Criterios

1.º El pico de glucosa no debería superar los 135 mg./dl., y en nuestro caso hizo un pico de 160 mg./dl. a los 15 minutos de la inyección de glucagón.

2.º La hipoglucemia debería restablecerse dentro de las dos horas siguientes a la inyección. Nuestro caso dio una glucemia de 60 mg./dl. a los 90 minutos y 50 mg./dl. a los 120 minutos. Nuestro resultado cumplía este criterio.

3.º La concentración de insulina debería estar por encima de las 50  $\mu$ U/ml. al minuto de la inyección. En nuestro caso daba una cifra de 17  $\mu$ U/ml.

4.º Uno o dos minutos después de la inyección se debería observar una bajada de la glucosa. En nuestro caso la bajada de la glucosa comenzó a los 30 minutos.

5.º La relación glucosa/insulina un minuto después de la inyección debería ser superior a 75. En nuestro caso daba mucho más baja.

Esta prueba la valoramos con un resultado negativo.

Después en la discusión lo intentaremos explicar.

Hay autores que aconsejan utilizar primero el test de estimulación con glucagón, y con los valores obtenidos de glucosa e insulina, llevarlos a la fórmula de la relación corregida insulina/glucosa.

Como no representaba más que un ejercicio numérico, lo hicimos también utilizando los datos de un minuto post-inyección de glucagón (el resultado de la insulina que obtuvimos fue de este momento):



Figura 2

$$\frac{\text{Insulina sérica } (\mu\text{U/ml.}) \times 100}{\text{Glucosa plasmática mg./dl.} - 30} = \frac{17 \times 100}{60 - 30} = 56,66$$

Nuevamente esta relación dio valores diagnósticos ya que lo normal es un valor igual o menor a 30.

Los datos que teníamos eran:

-Relación corregida insulina/glucosa: Positiva.

-Relación corregida insulina/glucosa con la estimulación con glucagón: Positiva.

- Relación insulina/glucosa: Positiva.

-Relación glucosa/insulina: Negativa.

-Test de estimulación con glucagón: Negativo.

A estos resultados añadimos la historia y sintomatología clínica y después de consultar la bibliografía, pensamos que teníamos criterios justificados para realizar una laparotomía exploratoria.

Citamos al propietario para la intervención y antes de la premedicación se realizó una extracción de sangre para medir la glucemia, obteniendo un resultado de 54 mg./dl.

Ya en el quirófano, se insertó un catéter en la yugular y se le mantuvo un goteo con glucosa al 10 %.

Los valores de glucosa intraoperatoria fueron de: 101, 142 y 163 mg./dl. al final de la intervención.

En cuanto a la anestesia no hay ningún hecho destacable, transcurrió sin incidentes. Como agente inductor utilizamos el pentotal y se mantuvo en plano quirúrgico con una mezcla de oxígeno, protóxido y fluothane. La ventilación durante toda la intervención se realizó a través de respirador automático.

Realizamos una laparotomía amplia y alta que comenzó próxima al apéndice xifoides.

Tras la apertura del abdomen, realizamos una minuciosa exploración de las vísceras, incluidos ganglios linfáticos, no pudiendo observar ninguna alteración.

Después nos dirigimos al páncreas, encontrando en el lóbulo izquierdo una estructura de aspecto tumoral (Fig.1).



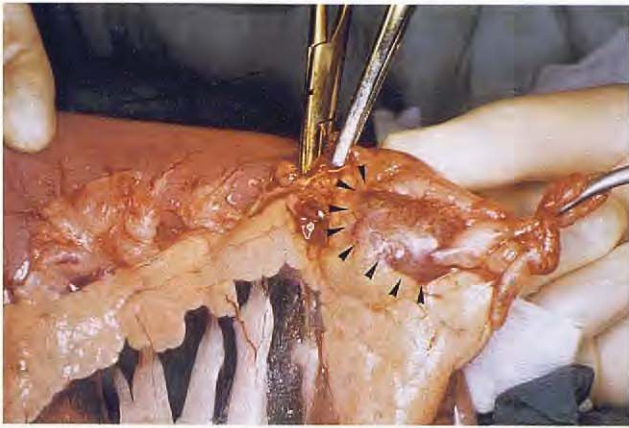


Figura 3

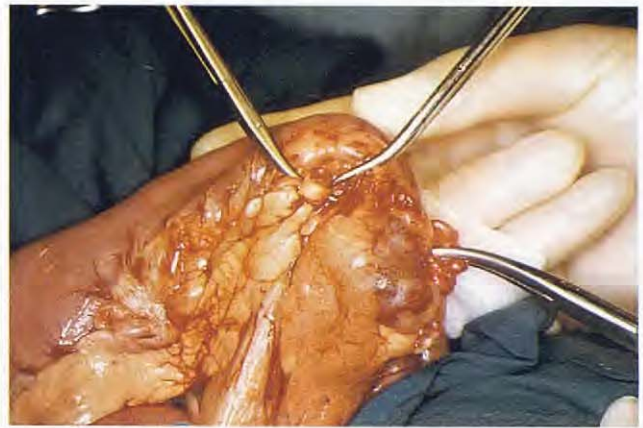


Figura 4



Figura 5

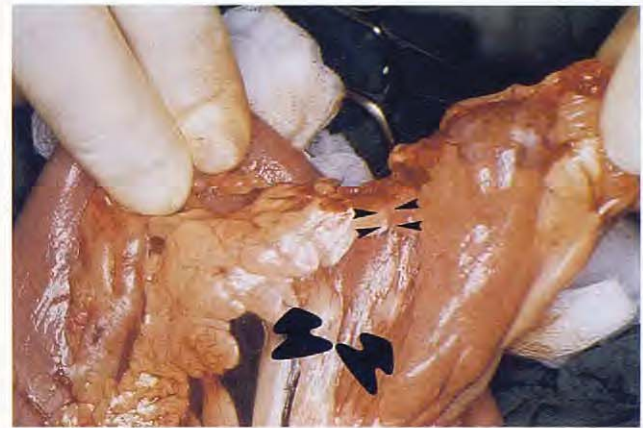


Figura 6

Los límites de esta estructura estaban bien definidos en unas zonas y muy mal definidos en otras, lo cual es típico en este tipo de tumores (Fig. 2).

Nos decidimos a realizar una pancreatectomía parcial del lóbulo izquierdo, ya que la literatura habla de mejores resultados utilizando la técnica de pancreatectomía que realizando solo la excisión del tumor (Fig. 3).

Comenzamos haciendo una disección roma y alejada del tumor, ligando todos los puntos de sangrado (Fig. 4).

Es de destacar la tonalidad que adquiriendo el páncreas al ir ligando la vascularización que le irriga (Figs. 5 y 6). En estas fotos podemos destacar la gran diferencia que hay en la coloración del páncreas que permanece perfectamente irrigado del que por el contrario le hemos privado de su irrigación (Figs. 7 y 8).

La zona marcada por las flechas nos indica los límites por donde realizamos la pancreatectomía (Figs. 9 y 10). Es importante ser muy cuidadosos en las maniobras del páncreas, ya que una de las posibles complicaciones post-quirúrgicas es la presentación de una pancreatitis traumática por unas manipulaciones bruscas del páncreas (Fig. 11).

Es importante también ser muy escrupuloso con los

puntos de sangrado y ligarlos todos por muy pequeños que parezcan (Fig. 12).

Tras la pancreatectomía reconstruiremos todas las estructuras con el fin de no dejar huecos que favorezcan torsiones (Fig. 13). Después de cerrar la laparotomía en la forma habitual, volveremos a sacar sangre para determinar los niveles de glucosa, amilasa y lipasa.

En estas vistas de la pieza extraída hay que destacar los límites, que en algunas zonas están muy mal definidos. La intervención terminó con una glucosa de 163 mg/dl, y se mandó la pieza al patólogo para su estudio (Figs. 14-16).

El informe reveló que se trataba de un tumor maligno de las células de los islotes, observando una infiltración de los vasos.

El post-operatorio, transcurrió sin mayores problemas, presentándose como única incidencia vómitos en las primeras 24 horas, que se corrigieron con un tratamiento sintomático.

El animal permaneció 3 días en ayunas de sólidos y líquidos, recibiendo alimentación por vía endovenosa. Los controles a los que sometimos al animal durante el post-operatorio consistieron en determinaciones de: hemograma, glucosa, amilasa, lipasa.





Figura 7

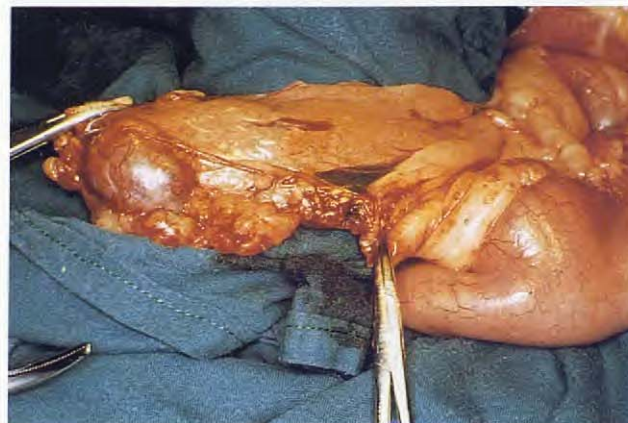


Figura 8



Figura 9



Figura 10

Después pasamos a un control semanal de glucosa en ayunas de 24 horas, más tarde al ver que el perro mantenía su nivel de glucemia dentro de cifras normales, pasamos a un control cada 15 días.

Durante estos cuatro meses hemos observado una buena evolución, aunque progresivamente las cifras de glucosa van bajando. En la actualidad se encuentra en un rango de 62-101 mg./dl.

Hasta la fecha y desde la intervención no ha vuelto a manifestar síntomas clínicos de hipoglucemia.

El pronóstico en este caso es malo, ya que el patólogo nos informó de la malignidad del tumor.

Por lo tanto tendremos que esperar para ver el tiempo que transcurre asintomático con la esperanza de que este tiempo sea lo más largo posible.

## Discusión

La principal causa de las hipoglucemias en los perros son los tumores pancreáticos secretores de insulina, no obstante su incidencia es baja.

Para llegar a su diagnóstico hemos visto que hay una gran variedad de pruebas:

- \* Tríada de Whipple's.
- \* Relación glucosa/insulina.
- \* Relación insulina/glucosa.
- \* Relación corregida insulina/glucosa.
- \* Test de estimulación tales como:
  - Glucosa.
  - Glucagón.
  - Leucina.
  - Tolbutamida.
  - Calcio.

Aún podríamos describir algunos otros test que aparecen en la literatura, pero nos parece que con todas estas pruebas no sólo es suficiente sino que nos debe sobrar alguna.

Para llegar al diagnóstico definitivo hay que aplicar como siempre la lógica.

En primer lugar se trata de poner de manifiesto la hipoglucemia en ayunas, haciendo extracciones de sangre a las 12, 24 ó 72 horas de haber comido el animal. Cuando hemos comprobado que se trata de una hipoglucemia, trataremos de demostrar la triada de Whipple's, que aunque no tiene un valor diagnóstico como antaño<sup>(48)</sup>, hoy en día nos sirve para hacer una aproximación al diagnóstico.





Figura 11



Figura 12

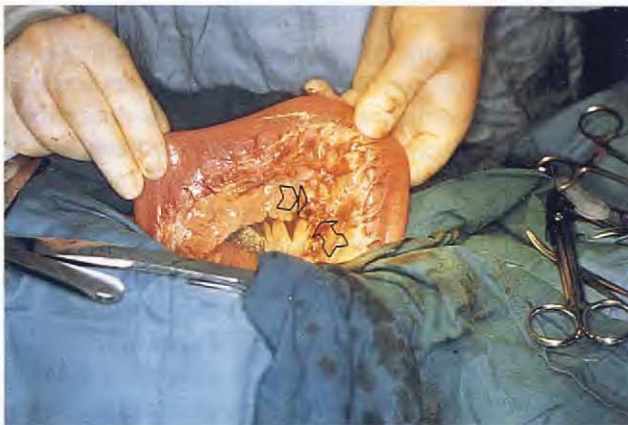


Figura 13



Figura 14

Una vez comprobado que los síntomas neurológicos desaparecen o mejoran con la administración de glucosa, pasaremos a intentar demostrar la coincidencia de la hipoglucemia con la hiperinsulinemia.

Deberemos comenzar por utilizar técnicas que no representen riesgos para el animal, por tanto, el siguiente paso será dilucidar cuál de las tres relaciones utilizaremos:

- \* Relación glucosa/insulina.
- \* Relación insulina/glucosa.
- \* Relación corregida insulina/glucosa.

De las tres relaciones la que más se utiliza hoy en día es la "relación corregida insulina/glucosa". Pero debemos pensar que no basta una sola prueba para hacer un buen diagnóstico, porque aún con esta relación podemos encontrarnos con falsos negativos, como hemos visto en la introducción, y en algunos casos también nos pueden aparecer falsos positivos en perros con enfermedades hepáticas, sepsis y tumores extrapancreáticos<sup>(32,33)</sup>.

Por lo tanto nuestro diagnóstico deberá apoyarse en:

- 1) Tríada de Whipple's.
- 2) Relación corregida insulina/glucosa.
- 3) Relación glucosa/insulina e insulina/glucosa.
- 4) Si hay dudas utilizaremos como test de estimulación el glucagón.

Hay autores que aconsejan utilizar primero el test de estimulación con glucagón, y con los valores de glucosa e insulina que hemos obtenido con este test llevarlos a la fórmula de la "relación corregida insulina/glucosa", afirmando que de esta forma el diagnóstico es más consistente<sup>(7)</sup>.

Como se ha visto en el material y métodos, nosotros hemos utilizado las tres relaciones y el test de estimulación al glucagón. El resultado más fidedigno ha sido el de la relación corregida insulina/glucosa, que cuando lo normal es que sea menor de 30, en nuestro caso era de 800.

El test de estimulación con glucagón no cumplió los criterios de hiperinsulinismo, encontrándonos un pico de la glucemia superior a los 135 mg./dl.

No podemos afirmar que se cumplieran todos los criterios de hiperinsulinismo con esta prueba, y por tanto, lo clasificamos como un falso negativo.

Debemos tener presente que en los tumores de las células beta de los islotes, lo más normal es que encontremos cifras de insulina con una elevación relativa o absoluta, aunque muchos perros tienen cifras dentro de lo normal. Por tanto un resultado negativo no debe excluir esta posibilidad ya que algunos tumores secretan principalmente proinsulina.





Figura 15

Después de ver los resultados, podríamos preguntarnos si era necesario, en nuestro caso, realizar el test de glucagón, teniendo en cuenta que puede producir una hipoglucemia y por tanto un riesgo para el animal.

Lo cierto es que el test de glucagón debe utilizarse menos alegremente de lo que nuestra ignorancia nos aconsejó hacer. Podíamos haber tenido serios problemas para obtener unos resultados que en este caso eran contradictorios. Pero en el mejor de los casos habrían sido tan buenos como los de la relación corregida insulina/glucosa. Por tanto se aconseja dejar este test para cuando nuestras tentativas de diagnóstico hayan fracasado varias veces.

Cuando avanzando en el diagnóstico asociamos definitivamente una hipoglucemia con un hiperinsulinismo, y después de descartar otras causas de hiperinsulinismo, la primera recomendación es preparar al animal para una laparotomía exploratoria<sup>(30,31)</sup>.

Una vez realizada la laparotomía se aconseja explorar todas las vísceras abdominales antes de explorar el páncreas, ya que en el 45 o 46 % de los casos nos vamos a encontrar con metástasis<sup>(49)</sup>. Los sitios más frecuentes de aparición de estas metástasis son: hígado, retroperitoneo y ganglios linfáticos. También pueden aparecer menos frecuentemente en: pulmón, duodeno, riñón, corazón y vejiga<sup>(30)</sup>.

Los tumores pancreáticos secretores de insulina, generalmente tienen un tamaño pequeño, entre 1 y 2,5 cm.<sup>(30)</sup> aproximadamente, su forma suele ser redondeada, además, suelen aparecer de forma solitaria. No suelen estar encapsulados<sup>(40)</sup>, por lo que sus límites en algunas ocasiones no quedan bien definidos y teniendo en cuenta que pueden aparecer en un tamaño muy pequeño, su localización en algunas ocasiones puede ser francamente difícil.

Recientemente se ha realizado un trabajo en la Universidad de Ohio<sup>(50)</sup> para buscar un método de diagnóstico intraoperatorio en casos en los que se sospechan tumores del páncreas endocrino que no se aprecian macroscópicamente, o, que aun observándose macroscópicamente sus límites no quedan bien definidos.



Figura 16

El protocolo es el siguiente: se prepara una mezcla de 250 c.c. de solución salina isotónica con 3 mg./kg. de peso de azul de metileno. Cuando se ha realizado la laparotomía y se han explorado todas las vísceras comenzamos a pasar la infusión preparada con azul de metileno, pasamos la dosis calculada en un intervalo de 30 ó 40 minutos (vía intravenosa).

La interpretación de este test es sencilla ya que la zona tumoral queda delimitada en un tono azul-violeta permitiendo su localización y excisión completa.

Inicialmente el estudio se hizo con una dosis de 5 mg./kg. de peso y se vio que los efectos colaterales eran más importantes que cuando se utilizaba a la dosis de 3 mg./kg.

Por otro lado los resultados seguían siendo muy buenos a esta dosis más baja, reduciendo los riesgos de complicación colateral<sup>(50)</sup>.

Las posibles complicaciones que se han descrito con este método todavía casi en fase experimental varían en su severidad:

- anemia
- toxicidad
- aparición de cuerpos de Heinz
- cianosis en distintos grados.

Tendremos que esperar algún tiempo todavía para que se publiquen series más amplias de perros diagnosticados con esta técnica, aunque parece en principio ser un excelente método para localizar tumores pancreáticos no visibles macroscópicamente.

Una vez diagnosticado el tumor conviene informar al propietario de todas las posibles situaciones que nos vamos a encontrar tras la laparotomía:

- a) Podemos encontrar un solo nódulo tumoral en la cola del páncreas.
- b) Podemos encontrar un solo nódulo tumoral en el cuerpo del páncreas.
- c) Podemos encontrar múltiples nódulos tumorales.
- d) Podemos encontrar una forma diseminada y que macroscópicamente no se observa.
- e) Podemos encontrar además macro o micrometástasis.



*¿Cuál debe ser nuestra actitud ante esta variedad de situaciones?*

La cirugía es la primera elección para el tratamiento de los tumores pancreáticos secretores de insulina, pero debemos tener muy presente que la cirugía en la mayoría de los casos es un tratamiento paliativo ya que como se ha visto en la introducción estos tumores suelen ser malignos.

Está sobradamente demostrado que la cirugía alarga la vida de estos pacientes<sup>(23,29)</sup> encontrándose supervivencias que oscilan según los autores entre 6 y 60 meses<sup>(16)</sup> ó entre 1 y 51 meses<sup>(49)</sup>. La mayoría de los autores coinciden en que las supervivencias medias se pueden estimar entre 1 y 2 años después del diagnóstico. Por lo tanto, siempre que nos sea posible utilizaremos la cirugía como primera elección.

Antes de meter al perro en el quirófano debemos tratar de estabilizar su glucemia.

Encaminaremos nuestra primera terapia a proteger al animal de una severa hipoglucemia.

En primer lugar trataremos de aliviar su situación, dándole de comer varias veces al día. Si esto no fuera suficiente, someteríamos al animal a una infusión continua de glucosa hasta ajustar la concentración de su glucosa plasmática.

Es aconsejable hacer esto a través de un catéter introducido en la vena yugular para evitar las flebitis. La glucosa que utilizaremos debe ser del 10 al 20 %, aunque a veces puede ser necesario inyectar unos bolos intermitentes de dextrosa al 50 %.

Antes y durante la intervención deben controlarse los niveles de glucosa, aunque es raro que encontremos problemas debidos a una hipoglucemia durante la cirugía.

Una complicación que nos puede surgir durante la intervención, o más bien durante el preoperatorio, es una hipokalemia en los animales que han sido tratados previamente con dextrosa intravenosa, esto es debido a que la entrada de glucosa en las células se acompaña también de una entrada de potasio<sup>(12)</sup>.

Una vez localizado el tumor en el páncreas se nos plantea la siguiente pregunta:

*¿Debemos extirpar sólo el tumor o debemos realizar pancreatectomía parcial?*

Como hemos visto anteriormente estos tumores no suelen estar encapsulados y se ha comprobado que los perros a los cuales se ha realizado una pancreatectomía parcial han permanecido asintomáticos un tiempo más prolongado que aquellos a los que sólo se ha resecado el tumor, y además cuanto más amplia ha sido la pancreatectomía, mejores han sido los resultados<sup>(49)</sup>.

Hemos visto anteriormente que una de las posibles situaciones que podíamos encontrarnos es que no localizásemos macroscópicamente el tumor.

En esta situación lo que nos aconsejan distintos autores<sup>(31,52,53)</sup> es realizar una pancreatectomía de la cola del páncreas o lóbulo izquierdo y mandarlo al patólogo para su estudio.

Cuando nos encontramos con metástasis que se observan macroscópicamente, debermos tener en cuenta que el animal permanecerá hipoglucémico aun después de la pancreatectomía parcial o incluso total<sup>(52,54)</sup>, por lo que tras la intervención pasaremos inmediatamente a un tratamiento médico como más adelante veremos.

## Complicaciones postquirúrgicas

### 1) Pancreatitis:

Esta complicación postquirúrgica es muy poco frecuente y normalmente se debe a las manipulaciones intraoperatorias por parte del cirujano.

### 2) Diabetes mellitus:

Esta complicación tampoco es frecuente pero podemos encontrarnos con una hiperglucemia de forma transitoria debida a una inadecuada secreción de insulina por parte de unas células beta de los islotes que se encuentran atrofiadas.

Los tumores de las células beta producen una atrofia de las células beta normales de los islotes. Al quitar el tumor, las células de los islotes que como hemos visto se encuentran atrofiadas tardan un cierto tiempo en recuperar la función.

Este es el fundamento para uno de los criterios de pronóstico: si en el post-operatorio inmediato nos encontramos con una hiperglucemia e incluso glucosuria podemos hablar de un buen pronóstico, ya que esta hiperglucemia nos indica que se han quitado todas las células tumorales que secretan insulina<sup>(16)</sup>, y las células beta normales están atrofiadas tardando un cierto tiempo en recuperar la función; tiempo durante el cual se manifiesta este signo benigno de hiperglucemia. Esto es bastante infrecuente.

### 3) El paciente puede permanecer hipoglucémico:

Esta hipoglucemia puede ser transitoria y desaparecer a las 48 horas siguientes a la intervención, o bien el paciente puede seguir con la hipoglucemia lo que nos indicará que han quedado células neoplásicas funcionales<sup>(18)</sup> en número suficiente como para mantener el perro en hipoglucemia.

### 4) Epilepsia adquirida y polineuropatía difusa:

En raras ocasiones después de haber corregido la hipoglucemia, el animal sigue manifestando síntomas neu-



rológicos característicos de una hipoglucemia.

Parece ser que esto es debido a una hipoglucemia prolongada, lo cual puede producir una necrosis laminar cerebral, que justificaría estos síntomas y que se ha visto que no desaparecen al quitar el tumor y normalizar la glucemia<sup>(30, 49)</sup>.

Por último, puede que el paciente tras la intervención quede normoglucémico que es la situación ideal, y además esté varios meses o incluso años sin manifestar signos de hipoglucemia.

Si nos encontramos con metástasis, o si el paciente aún sin apreciarse metástasis macroscópicas permanece hipoglucémico después de la intervención, tendremos que pasar a instaurar un tratamiento médico que tienda a normalizar su glucemia.

### Tratamiento médico

Cuando llega el momento de decir que la cirugía no ha sido suficiente como para mantener al animal normoglucémico y se presenta una crisis hipoglucémica, hay que aleccionar bien al cliente para convencerle de que lo más importante es tratar al animal lo antes posible, y que el tratamiento inicial lo puede hacer el mismo dueño en su casa con una solución azucarada.

Esto es más importante que perder el tiempo metiendo al animal en un coche para llevarlo a la clínica.

Cuando el perro haya superado aunque sólo sea ligeramente esa crisis, nos lo deberá traer a la clínica para una completa valoración.

Cuando en la clínica nos enfrentamos a una crisis hipoglucémica, se puede administrar dextrosa al 50 % a la dosis de 0,5 a 1 ml./kg. en goteo muy lento y preferentemente a través de un catéter en la vena yugular para evitar irritaciones en los vasos.

Si no hay respuesta a la dextrosa intravenosa, deberemos pensar que estamos ante algún grado de hipoxia cerebral, o incluso ante un edema cerebral. Además de la dextrosa, en estos casos podremos añadir a la terapia: diazepam, dexametasona y manitol<sup>(18)</sup>.

Una vez superada la crisis tendremos que plantearnos una terapia de mantenimiento que vaya de menor a mayor agresividad.

Una buena forma de comenzar, es aleccionar al propietario para que su perro en vez de comer una o dos veces al día, lo haga entre tres y seis veces diarias, y además debe tratarse de dietas altas en proteínas.

En muchos casos esto es suficiente para normalizar la situación una larga temporada.

Si el plan de comidas ya no nos es suficiente, pasaremos a un primer grado de agresión que será la utilización de los glucocorticoides.

Estos agentes en ocasiones son capaces de mantener normoglucémico a un animal con un tumor secretor de insulina por un tiempo prolongado. Lo hacen porque actúan en el hígado induciendo una gluconeogénesis y

además deprimen la utilización de glucosa por el tejido periférico.

La dosis por la que se puede empezar es de 0,26 a 0,5 mg./kg.

Los efectos secundarios que podemos observar con esta terapia son los clásicos: polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso, infecciones<sup>(31)</sup>, etc.

Cuando los corticoides tampoco son capaces de controlar la glucemia, pasaremos a un nivel superior de agresión, y éste será ocupado por las drogas anti-hormonales entre las que destaca el Diazóxido<sup>(7,18,23,55)</sup>.

El Diazóxido es una droga utilizada también como antihipertensivo y actúa incrementando la concentración de la glucosa circulante.

Se ha visto que su forma de actuación se realiza inhibiendo la secreción de insulina pancreática; éste no es el único mecanismo por el que produce un aumento de la concentración de glucosa, ya que se han realizado estudios en animales en los que se les ha reseado el páncreas totalmente<sup>(56)</sup> y por lo tanto la acción de este fármaco no podía ser exclusivamente la inhibición de la insulina.

El Diazóxido puede aumentar la glucogenolisis inducida por la epinefrina<sup>(57)</sup> y además inhibe la utilización de la glucosa por los tejidos<sup>(58)</sup>.

No tiene propiedades citotóxicas, por lo tanto no es un tratamiento antineoplásico, actúa sobre la secreción, de tal manera que la síntesis de insulina no se ve afectada y la hormona se acumula intracelularmente<sup>(16)</sup>.

Si al tratamiento con Diazóxido acompañamos simultáneamente un tratamiento con diuréticos, veremos que el efecto hiperglucemiante del Diazóxido se potencia de una forma clara.

Nuevamente nos podremos plantear algunas alternativas más, éstas son las de utilizar el Diazóxido unido al plan de varias comidas al día y cuando fracase, añadiremos al tratamiento la terapia corticosteroide, cuando nuevamente fracase, iremos aumentando la dosis del Diazóxido, de tal manera que los aumentos de dosis del Diazóxido sean los más espaciados posibles, y la última elección de las posibilidades anteriormente expuestas. La dosis inicial será de 10 mg./kg. de peso por vía oral dividido en dos tomas al día. Cuando la dosis ya no sea suficiente se podrá ir aumentando gradualmente y según las necesidades del animal hasta los 40 mg./kg.<sup>(12,31,60)</sup> o incluso los 60 mg./kg.<sup>(16)</sup>.

Las complicaciones que puede plantear este fármaco van muy unidas a las dosis utilizadas, y entre los problemas más comúnmente encontrados destacan: formación de cataratas, anemia aplásica, diabetes mellitus, retención de líquidos, anorexia, vómitos, diarreas y trombocitopenia<sup>(23, 59)</sup>.

A dosis terapéuticas el Diazóxido se comporta de forma excelente en el control y manejo de esta enfermedad, siendo capaz de mantener a los animales dentro de una glucemia razonable durante períodos prolongados. El problema que nos encontramos los clínicos españoles



es que este producto sólo lo podemos encontrar en el mercado español en forma de inyectable venoso, y para la utilización por vía oral hay que traerlo del extranjero (Proglicen).

Por último hablaremos del fármaco llamado Streptozotocin que es un antibiótico con actividad antineoplásica.

Actúa destruyendo las células beta de los islotes. En medicina humana ha sido un fármaco de elección para el tratamiento de estos procesos tumorales, pero en medicina veterinaria hay muy pocas referencias de los resultados de la utilización de este fármaco, habiendo encontrado tan sólo dos casos clínicos tratados con este producto<sup>(61, 62)</sup>.

Este fármaco produce en el perro unos efectos secundarios más severos que en los humanos y destaca su alta nefrotoxicidad<sup>(61, 62)</sup>, la presentación de vómitos y daño hepático. Su utilización en el perro no es muy aconsejable, mientras no se estudie más la dosis y la forma de actuación, ya que al poco tiempo de comenzar el tratamiento se presentarán los síntomas de nefrotoxicidad. Con el tratamiento médico, es posible mantener normoglucémicos a los perros que previamente habíamos intervenido recidivando la hipoglucemia al cabo del tiempo.

Hay que recordar que la primera elección siempre será el tratamiento quirúrgico, y reservaremos el tratamiento médico para aquellos casos en los que la cirugía no ha sido suficiente o sólo ha mantenido un período de tiempo sin síntomas al animal.

## Bibliografía

1. PRIESTER, W.A.: Pancreatic islet cell tumors: data from 11 colleges of Veterinary medicine in the U.S. and Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 53: 227, 1974.
2. ROBERT M. HARDY: Pancreatic Neoplasia: Veterinary Gastroenterology. Neil Anderson, D.V.M., P.H.D. Lea & Febiger, 1980 Philadelphia.
3. NJOKU, C.O.; STRAFUSS, A.C., and DENIS, S.M.: canine islet cell neoplasia: A REVIEW. *J.A.A.H.A.* 8: 284-290, 1972.
4. CONNIE E.; LEIFER, D.V.M.: Hypoglycemia: Current Veterinary therapy IX. ROBERT W. KIRK, D.V.M. W.B. Saunders, 1986.
5. CHRISMAN, C.L.: Postoperative results and complications of insulinomas in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 16: 677-684, 1980.
6. HUXTABLE, C.R. and FARROW, B.R.H.: Functional neoplasm of the canine pancreatic islet beta-cells. *J. Small Anim. Pract.*, 20: 737-748, 1979.
7. KRUTH, S.A.; FELDMAN, E.C., and KENNEDY, P.C.: Insulin-Secreting islet cell tumors: Establishing a diagnosis and the clinical course for 25 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 181: 54-58, 1982.
8. MATTHEUWS, D.; ROTTIERS, R.; De RIJCKE, J., et al.: Hiperinsulinism in the dog due to pancreatic islet cell tumour. *J. Small Anim. Pract.*, 7: 313-318, 1976.
9. PRESCOTT, C.W., and THOMPSON, H.L.: Insulinoma in the dog. *Aust. Vet. J.*, 56: 502-505, 1980.
10. CONNIE E.; LEIFER, D.V.M., and MARK E. PETERSON, D.V.M.: Hypoglycemia. *The Veterinary Clinics of North America*, 14: 4, 1984.
11. HILL, F.W.G.; PEARSON, H.; KELLY, D.F. and WEAVER, B.M.Q.: Functional islet cell turn-over in the dog. *J. Small Anim. Pract.* 15: 119-127, 1974.
12. JOHNSON, R.K.: Insulinoma in the dog. *Vet. Clin. North Am.*, 7: 629, 1977.
13. MEHLHAFF, C.J.: Surgical Management of islet cell tumors. Resident paper, Animal Medical Center, 1981.
14. CAYWOOD, D.P. and WILSON, J.W.: adenocarcinoma funcional de células de los islotes pancreáticos en el perro: *Terapéutica Veterinaria*. Kirk VII edición.
15. MEHLHAFF, C.J.; PETERSON, M.E.; PATNAIK, A.K., et al.: Insulin-producing islet cell neoplasm: surgical considerations and general management in 35 dogs. *J.A.A.H.A.*, 21: 607-612, 1985.
16. FELDMAN and NELSON: Hypoglycemia, canine and feline endocrinology and reproduction: 304-325, 1985.
17. STEINBERG, H.S.: Insulin-secreting pancreatic tumors in the dog. *J.A.A.H.A.*, 16: 695-698, 1980.
18. KENITA, S.; ROGERS, PATRICIA, J.; LUTTGEM: Hiperinsulinism. *The Comp. on Cont. Educ.* 10: 829-840, 1985.
19. MORLISS, E.B. Normalization of glycemia in diabetes during meals with insulin and glucagon delivery by the artificial pancreas. *Diabetes*, 26: 663-670, 1977.
20. KNOWLEN, G.G.; SHCALL, W.D. the amenden insulin-glucosa Ratio. Is it really better? *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 185: 397-399, 1984.
21. TURNER, R.C.; OAKLEY, N.W.; NAVARRO, J.D.N. Control of basal insulin secretion, with special reference to the diagnosis of insulinomas. *Br. Med. J.*, 1971: 2: 132-135.
22. ROBERT, T.; ORSHER, J.E.; EIGENMANN. Endocrine tumors. *Vet. Clin. North. Am.*, 15: 3: 643-657, 1985.
23. CONNIE, E. HEIFER; MARK, E. PETERSON; E. MATUS: Insulin secreting tumor: Diagnosis and Medical and surgical management in 55 dogs. *J.A.V.M.A.*, 188: 60-64, 1986.
24. GANONG, W.F.: Endocrine functions of the pancreas and the regulation of carbohydrates metabolism. In GANONG, W.F.: *Review of Medical Physiology*, 9th ed. Los Altos, CA, Lange Medical Publications, 1979.
25. TURNER, Re.; OAKLEY, NW.; NAVARRO, J.D.N.: Ghanges in plasma insulin during ethanol-induced hypoglycemia. *Metabolism*, 22: 111-121, 1973.
26. JOHNSON, R.K.; ATKINS, C.E.: Hypoglycemia in the dog in KIRSK, RW. *Current Veterinary Medicine VI*. Philadelphia, WB Sanders, 1977.
27. DE SHCEPPEN, J., et al.: Hipercalcemia and hypoglycemia in a case of lymphatin leukemia in the dog. *Vet. Rec.*, 94: 602-603, 1982.
28. SHETTY, M.R. et al.: Tumor induced hypoglycemia. A result of ectopic insulin production. *Cancer* 49: 1920-1923, 1982.
29. TIMOTHY, A. Allen. Canine hypoglycemia. *Kirk. Current Veterinary therapy VIII*, WB Sanders.
30. KLAUSNER, J.S. and HARDY, R.H., Alimentary tract, liver, and pancreas. *Text-book of Small Animal surgery*. Slater. pg. 2465, 1985. WB Sanders.
31. EDWARD, C., Feldman. Diseases of the Endocrine pancreas. *Text book of Veterinary Internal Medicine*. Ettinger. 1.615-16.49, 1983. WB Sanders.
32. CONNIE, E. LEIFER; MARK E. PETERSON; ROBERT, E. MATUS; AMIKA, K. PATNAIK: Hypoglycemia associated with nonislet cell tumor in 13 dogs. *J.A.V.M.A.*, 186: 53-55, 1985.
33. EDWARD, B. BREITSCHWARD; ANDREW, S. LOAR; THOMAS, N. HRIBERNIK; RENEE, K. Mc GRATH: Hypoglycemia in four dogs with sepsis. *J.A.V.M.A.*, 178: 1.072-1076, 1981.
34. ALDRETA, J.S.; HANS, Y.; HENAO, F.: Arteriography with simultaneous gastric distention to detect insulin-secreting tumors of the pancreas. *South Med. J.* 76 (12): 1.524-1.529, 1983.
35. CAYWOOD, D.D.; WILSON, J.W.; HARDY, R.M. SHULL, R.M.: Pancreatic islet cell Adenocarcinoma: clinical and diagnostic features of six cases. *J.A.V.M.A.*, 174: 714-717, 1979.
36. KAPLAN, E.L. and LEE, C.: Diagnosis and treatment of insulinomas. *Surg. Clin. North Am.*, 59: 119-129, 1979.
37. FELDMAN, B.E. and FELDMAN, E.C.: Routine laboratory diagnosis in endocrine disease. *Vet. Clin. North Am.*, 7: 443-464, 1977.
38. TIGER, J.W.: Roetgen signs of endocrine disease. *Vet. Clin. North Am.*, 7: 465-486, 1977.
39. PARKER, A.J.; O'BRIEN, D.; HUSSELMAN, E.E.: Diazoxid treatment of metastatic insulinoma in a dog. *J.A.A.H.A.*, 18: 315-318, 1982.
40. WILSON, J.W.; CAYWOOD, D.D.: Functional tumor of the pancreatic beta cells. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 3: 458-466, 1981.



41. TURNWALD, G.H.; TROY, G.C.: Hipoglycemia. Part I. Carbohydrate metabolism and laboratory evaluation. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 5 (11): 932-938, 1983.
42. KUMAR, D.; MHTALIA, S.D. and MILLER, L.V.: Diagnostic use of glucagon-induced insulin response: studies in patients with insulinoma or other hypoglycemia conditions. *Ann. Intern. Med.*, 80: 697-701, 1974.
43. LUCAS, C. and REAVEN, G.: Chlorpropamida-induced leucina hipoglycemia. *J. Clin. Invest.*, 42: 230-238, 1963.
44. KAPLAN, E.L.; BURKE, G. and PESKIN, G.W.: Insulin responses to calcium infusion. *Surg. Forum*, 23: 60-61, 1972.
45. ROY, B.K.; ABUID, J.; WENDORFF, H. et al.: Insulin release in response to calcium in the diagnosis of insulinoma. *Metabolism*, 28: 246-252, 1979.
46. FAJAUS, S.S.; FLOYD, J.C.: Fasting hypoglycemia in adults. *N. Engl. J. Med.*, 294: 766-772, 1976.
47. MILLER, J.L.; KLAFF, L.J.; ABRAHAMSON, M.J. et al.: Failure of calcium infusion as a provocative test for insulinoma. *N. Engl. J. Med.*, 304: 1.430, 1981.
48. WHIPPLE, A.O. and FRANTZ, V.K.: Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. A review. *Ann. Surg.*, 101: 1.299, 1.935.
49. CHERYL, J. MEHLHAFF; MARK, E. PETERSON; AMIGA, K. PAT-NAIK; JOSEPH, M. CARRILLO. Insulin-Producing islet cell neoplasm: surgical considerations and general management in 35 dogs, *J.A.A.H.A.*, 21:5: 607-612, 1985.
50. JAMES, M. FINGEROTH; DANIEL, D. SMEAK: Intravenous Methylene Blue infusion for intraoperative identification of pancreatic islet cell tumor in dogs. Part II. Clinical trials and results in four dogs., *J.A.A.H.A.*, 24: 2: 175-182, 1988.
51. JAMES, M. FINGEROTH; DANIEL, D. SMEAK; ROBERT, M. JACOBS. Intravenous Methylene Blue infusion for intraoperative identification of parathyroid gland and pancreatic islet cell tumors in dog. Part I: Experimental Determination of Dose Related staining and toxicity. *J.A.A.H.A.*, 24: 2: 165-173, 1988.
52. WILSON, J.W.: Surgical correction of islet cell adenocarcinoma in a dog. *J.A.A.H.A.*, 164: 603, 1974.
53. FRIESEN, B.R.: Tumor of the endocrine pancreas, *N. Engl. J. Med.* 306: 580, 1982.
54. FREDERIK, H. DRAZNER: Diseases of the pancreas canine and feline gastroenterology. *Jones*. 338-339, 1986.
55. SCHEIN, P.S.; De LELLIS, R.A.; KEHN, C.R. et al.: Islet cell tumors: current concepts and management. *Ann. Intern. Med.*, 79: 239-257, 1973.
56. TABACHNICK II, A.; GULBENKIAN, A.; SEIDMAN, F.: The effect of a benzothiadiazine, diazoxide, on carbohydrate metabolism. *Diabetes*, 13: 408-418, 1964.
57. WOLFISH, P.G.; NATALE, R.; CHANG, C.: Beta adrenergic receptor mechanism in the metabolic effects of diazoxide in fasted rats. *Diabetes*, 19 228-233, 1970.
58. ALTZULER, N.; HAMPSHIRE, J.; MORARU, E.: On the mechanism of diazoxide induced hyperglycemia *Diabetes*, 26: 931-935, 1977.
59. HOEMERS, S.; ROTTIERS, R.: Medical treatment of insulinoma. *Acta Clínica Belgica*, 36: 199-208, 1981.
60. NACHREINER, R.: Clinical Endocrinology Laboratory, Veterinary Clinical Center, Michigan State University. Personal Communication, 1983.
61. MEYER, D.J.: Pancreatic islet cell carcinoma in a dog treated with Streptozotocin. *Am. J. Vet. Res.*, 37: 1.221, 1976.
62. MEYER, D.J.: Temporary remission of hypoglycemia in a dog with an insulinoma after treatment with Streptozotocin. *Am. J. Vet. Res.*, 38: 1.201, 1977.